

旭赤医誌 28 ; 35 ~ 39, 2014

非血縁者間骨髄移植を施行した難治，再発多発性骨髄腫に対して レナリドミド，ポマリドミドを使用した 1 例

下 山 紗央莉^{*1} 酒 井 俊 郎^{*1} 小 沼 祐 一^{*1}
幸 田 久 平^{*1} 舘 越 鮎 美^{*2} 菊 池 智 樹^{*3}
小 幡 雅 彦^{*3}

Key Words : multiple myeloma, allogenic hematopoietic stem cell
transplantation, lenalidomide, pomalidomide

はじめに

多発性骨髄腫に対する治療は，サリドマイド，レナリドミド，ボルテゾミブの登場により治療成績の改善を認めた¹⁾。しかし，これら新規薬剤抵抗性多発性骨髄腫に対する治療について一定の見解はなく，他の造血器腫瘍に比べると再発率が高い同種移植も治療選択肢となる²⁾。今回自家末梢血幹細胞移植後に再発し，かつ化学療法抵抗性の多発性骨髄腫に対して，骨髄移植を施行しその後レナリドミド，ポマリドミドを使用した 1 例を経験したため報告する。

I 症 例

患 者 : 48 歳，男性。

主 訴 : 背部痛

既往歴・家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 2009 年 11 月に多発性骨髄腫 (IgGκ, ISS- II) と診断，2011 年，メルファラン 200mg/m² の前処置で自家末梢血幹細胞移植を施行し部分寛解 (partial response, PR) 獲得後，レナリドミド単独療法 (10mg/day) 施行し PR を維持していた。2014 年 4 月左背部痛あり受診され，再発疑いにて即日入院となった。

入院時現症 : 身長 145cm, 体重 43kg。

眼瞼，眼球結膜，頸部，胸部に異常を認めない。

腹部は平坦，軟で圧痛なし。背部皮膚所見なし，圧痛あり。肝脾腫大なし，表在リンパ節を触知しない。神経，皮膚に異常所見を認めない。

入院時検査所見 : 末梢血では軽度の貧血，血清学検査にて IgG の軽度高値と IgA, IgM の抑制を認めた (表 1)。骨髄では形質細胞が 41.4%

^{*1} 旭川赤十字病院 血液・腫瘍内科 ^{*2} 札幌医科大学附属病院 腫瘍血液内科

^{*3} 旭川赤十字病院 病理診断科

A CASE OF TREATMENT WITH LENALIDOMIDE AND POMALIDOMIDE AFTER UNRELATED BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Saori SIMOYAMA ^{*1}, Toshiro SAKAI ^{*1}, Yuichi KONUMA ^{*1}, Kyuhei KOHDA ^{*1},
Ayumi TATEKOSHI ^{*2}, Tomoki KIKUCHI ^{*3}, Masahiko OBATA ^{*3}

^{*1} Department of Hematology and Oncology, Internal Medicine, Asahikawa Red Cross Hospital

^{*2} Department of Medical Oncology and Hematology, Internal Medicine, Sapporo Medical University

^{*3} Department of pathology, Asahikawa Red Cross Hospital

と増加を認め、染色体は 54XY の複雑核型であった (表 2)。CT で全身骨に散在性に骨硬化と、左鎖骨頭・右第 8 傍胸椎には骨破壊をともなう腫瘤を認め骨髄腫と考えられた (図 1)。

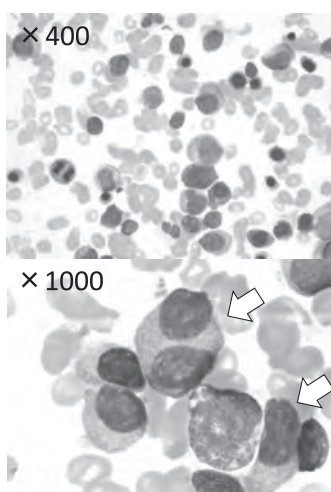
臨床経過 (図 2, 3) : 2014 年 4 月に多発性骨髄腫の再燃と診断した。自家末梢血幹細胞移植前に唯一治療効果のあったレナリドミドにデキサメサゾン 40mg を併用した RD 療法を施行した。IgG の速やかな低下を認めたが、骨髄中の形質細胞は 20% を下回らなかった。多発性骨髄腫の進行のため免疫グロブリンの分泌能が低

下していると考え、病勢は骨髄穿刺での形質細胞割合で評価した。その後骨髄の形質細胞割合の減少はなく、再発以前よりサリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミドを含む多剤併用化学療法に対して抵抗性であることから、同種造血幹細胞移植の適応と判断したが同胞はおらず血縁ドナー候補はなかったため骨髄バンクへ登録した。移植前の治療として、クラリスロマイシン、レナリドミド、デキサメサゾンを併用する BiRD 療法、レナリドミド、ボルテゾミブ、デキサメサゾン併用の VRD 療法を施行したが、PR

表 1 入院時血液検査所見

Peripheral Blood		Blood Chemistry		Serology	
WBC	3,120/ μ L	TP	7.9g/dL	CRP	1.083mg/dL
Neut	55.9%	Alb	3.8g/dL	IgG	2248mg/dL
Lymph	40.1%	AST	15IU/L	IgA	5mg/dL
Mono	2.7%	ALT	13IU/L	IgM	22mg/dL
Eos	1.3%	ALP	242IU/L		
RBC	319×10^4 / μ L	γ -GTP	13IU/L	free light chain	
Hb	10.7g/dL	LDH	206IU/L	kappa	9.6mg/L
Plt	16.6×10^4 / μ L	T-bil	0.3mg/dL	lambda	7.2mg/L
		D-bil	0.6mg/dL	κ/λ	1.33
		UA	6.0mg/dL		
Coagulation		BUN	19.2mg/dL		
PT	11.2sec	Cre	0.74mg/dL		
APTT	27.9%	Na	139mEq/L		
Fib	331.8mg/dL	K	4.4mEq/L		
FDP	7.6 μ g/mL	Cl	102mEq/L		
		Ca	9.0mg/dL		
		P	4.3mg/dL		

表 2 骨髄穿刺像



NCC 3.4×10^4 / μ L
Mgk 16/ μ L

Myeloblast	0.8%
Promyelo	0%
Myelocyte	4.2%
Metamyelo	2.4%
Stab	3.8%
Seg	11.0%
Eosino	1%
Baso	0.2%
Mono	1%
Lymph	12.6%
Proerythro	0.2%
Polychromatic	20.4%
Macrophage	1%
Plasma cell	41.4%

染色体

•46XY t(5:14)(q33;q11.2) 17/20
•54XY add(1)(p11),add(2)(q21),+add(4)(p11),+der(5)t(5:14)(q33;q11.2)
add(14)(q32),+7,+9,+11.der(14)t(5:14),+15,+15,add(16)(q13),del(16)(q?),
+mar1 3/20

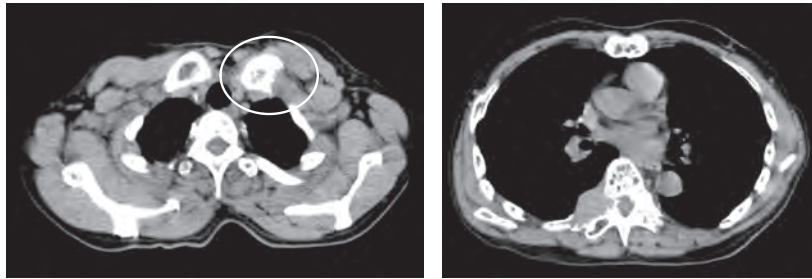


図 1 入院時 CT 検査 (2014/4/7)

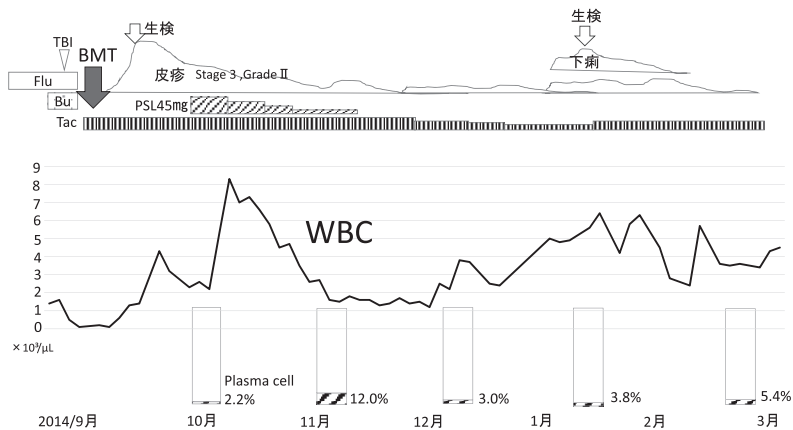


図 2 臨床経過①

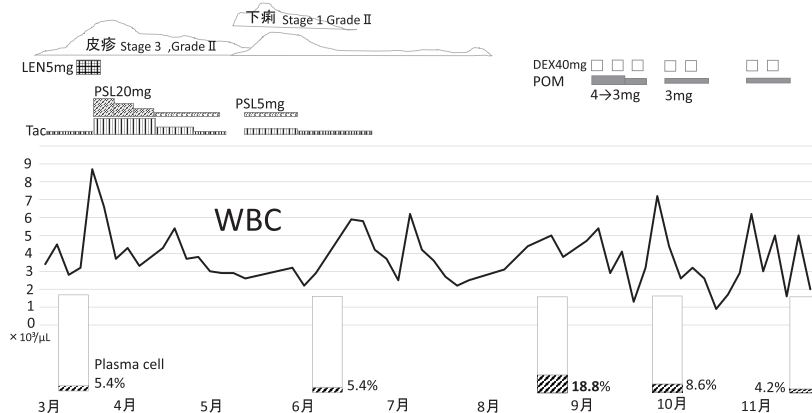


図 3 臨床経過②

以上の改善は得られなかった。2014 年 9 月にフルダラビン (30mg/m², Day-7~2), ブスルファン (3.2mg/kg, Day-3~2), Total-body irradiation (TBI) 4Gy/2Fr (Day-2) を前処置として非血縁者間骨髄移植を行った。骨髄は

HLA 型完全一致, 性別一致, 血液型一致であった。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 予防はタクロリムス単独で行い, 感染予防はレボフロキサシン, イトラコナゾール, ST 合剤, バラシクロビルで行った。

移植後 Day14 より急性 GVHD (皮膚 stage 3 Grade II) が出現したためプレドニゾロンの内服を開始し、改善を認めた。しかし骨髓中の形質細胞が増加したためプレドニゾロン漸減したところ、慢性 GVHD (消化管 stage 2 Grade II, 皮膚 stage 3 Grade II) が出現しプレドニゾロンを再開、経過中プレドニゾロンやタクロリムスの増減を繰り返した。Day184 に病状が安定したため、維持療法としてレナリドミド内服開始したところ、Day187 より皮膚 GVHD の急激な増悪を認めた。レナリドミドの内服を中止したところ速やかに改善した。その後タクロリムスを漸減中止し慎重に経過観察していたが、Day350 に骨髓中の形質細胞が 19% と増加したため再燃と判断した。多剤化学療法に抵抗性でありレナリドミドも同種移植後不耐容であったことから、ボマリドミド (4 mg/day) + デキサメサゾン 40mg の内服を開始した。開始後 Grade 4 の血小板減少、好中球減少、貧血を認めた。2 コース目からはボマリドミド (3 mg) の 14 日間投与に減量し加療を継続している。

II 考 察

多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植は、治療関連死と再発率が高く他の造血器腫瘍に比べ積極的には施行されない。しかし、本症例のような若年症例で多剤併用化学療法抵抗性かつ自家末梢血幹細胞移植後再発例においては考慮されるべき治療選択肢である。難治再発例の多発性骨髄腫に対する治療効果を移植群と非移植群で検討した報告によると、治療関連死亡の影響で Overall survival (OS) では差がつかなかったものの、Progression free survival (PFS) では移植群で有意に良好であった³⁾。

また、レナリドミドはサリドマイドやボマリドマイドとともに免疫機能調整薬 (immunomodulatory drugs, IMiDs) に分類される。直接的な抗腫瘍効果に加え NK 細胞の活性化を誘導することによる免疫調整作用による効果があるため、同種移植後の維持療法にも有効ではな

いかとされ⁴⁾、同種移植の奏功を高める試みとしてレナリドミド単独維持療法の報告がなされている。Knepper らが報告した HOVON76 study では同種移植後のレナリドミド 10mg/day の内服は 26/30 例が内服中止しており不耐容であるとされた⁵⁾。中止した理由は 13/26 例 (50%) が GVHD によるものだった。同種移植後一方で、Kroger らは同種移植後の多発性骨髄腫に 24 例にレナリドミド投与 (投与開始中央値 168 日、投与量中央値 5 mg) を行い、PR 以上の奏功が 83% で得られた。24 例のうち 7 例で GVHD を発症しこのうち GVHD による中止例は 3 例のみであった⁶⁾。この報告では最少量の 5 mg からレナリドミドの内服を開始し徐々に増量することで最大 25mg の内服量の増量が可能であった。同種移植後のレナリドミドの内服による GVHD の発症については、開始時期と開始量を工夫することで投与可能であることが示唆される。本症例も既報⁷⁾と同様にレナリドミド内服直後から GVHD の増悪をきたし、レナリドミドの投与終了により速やかに皮膚状態の改善を認め、レナリドミドによる GVHD の増悪と考えられた。

本症例ではその後レナリドミドを使用せず嚴重な経過観察をしていたが Day350 に増悪を認めたためボマリドミドを使用している。同種移植後のボマリドミド使用報告は調べる限り肝障害を呈した 1 例のみの報告である⁸⁾。その報告では、肝生検を施行し病理学的検討を行っており、胆管周囲に反応性リンパ球を認めたが炎症性変化や壊死所見はなく、肝動脈や門脈周囲の変化は明らかではなかった。このため肝障害の原因として GVHD や VOD/SOS の可能性は低く薬剤性肝障害と考えられた。本症例では経過中 Grade 4 の好中球減少、血小板減少、貧血などの有害事象を認め内服の中断やボマリドミドの減量を行ったが、レナリドミド使用時のような GVHD の増悪なく経過し 2015 年 12 月現在、病状の改善を得ている。本症例においては、同種移植後レナリドミド投与によって

GVHDを発症した症例においても、ポマリドミドを安全に使用できた。移植後1年ほどの時間経過によってGVHDを発症しなかった可能性はあるが、現在のところ同種移植後早期にポマリドミドを使用した報告はなく、同種移植後の化学療法の可能性としてポマリドミドの投与例についてさらに安全性、有効性の検討を行う必要があると考える。

III お わ り に

自家末梢血幹細胞移植後増悪の難治性多発性骨髄腫に対して同種移植を施行し、その後レナリドミド、ポマリドミドの投与を行った一例を経験した。多発性骨髄腫に対する同種移植は症例数が少ないものの再発が多いため、同種移植後も維持療法は必要と考えられる。また、近年本邦でも新規薬剤の販売が開始されており、これらの同種移植後使用についても症例の集積が必要と考えられる。

文 献

- 1) Ueda M. Significant consolidation and maintenance therapy in multiple myeloma: Journal of Clinical and Experimental medicine. 2012 ; 13 : 1128-1132.
- 2) Gahrton G, et al. Allogenic bone marrow transplantation in multiple myeloma. N Engl Jour Med. 1991 ; 325 : 1267-1273.
- 3) Francesca P, et al. Allogenic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: Multicenter retrospective study based on donor availability : Biol Blood Marrow Transplat. 2012 ; 18 : 617-626.
- 4) Moreno F, et al. Allogenic stem cell transplantation in multiple myeloma: immunotherapy and new drugs. Expert Opin Biol. 2015 ; 15 : 857-862.
- 5) Kneppers E, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogenic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. Blood. 2011;118: 2413-2419.
- 6) Kroger N, et al. Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed mye-

loma patients. Bone Marrow Transplantation. 2013 ; 48 : 403-407.

- 7) Tsukada N, et al. Graft versus-host disease associated with lenalidomide maintenance after allogenic transplantation for relapsed/refractory multiple myeloma. Rinsho ketsueki. 2015 ; 56 : 901-904.
- 8) Paufl JM et al. Post-allograft pomalidomide and reversible hepatotoxicity. Bone Marrow Transplantation. 2014 ; 49 : 1341-1342.